

86-145850/23

D22 J01

HAAS/ 23.10.84

FR 2571-971-A

HAAS T

23.10.84-FR-016168 (25.04.86) A61m-01/36

Device for reducing lipid(s) concn. in human blood - using purified
elastin has extracorporeal circuit

C86-062364

D(9-A2) J(1-D3)

A device using purified elastin for reducing the concn. of
the lipid components of a liquid (partic. blood) comprises
a reservoir contg. the elastin (4) in which the blood is
injected through tube (1).

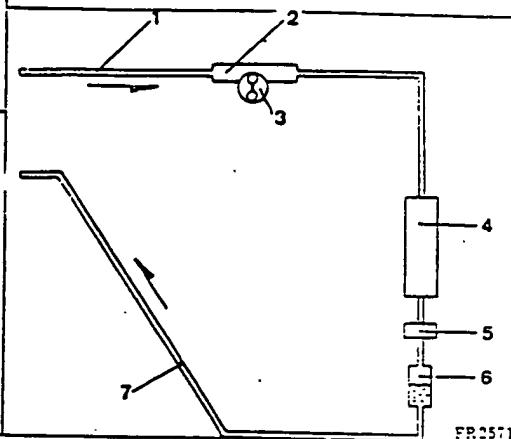
The blood flow is ensured by a circulation pump (3).
The blood is then filtered (5) and restored by means of tube
(7) incorporating a bubble trap (6).

USE

Partic. for the prevention and treatment of
hyperlipemia of any origin.

EMBODIMENT

The device may use elastin derivs. or elastin
degradation prods. complexed with biological or synthesis
materials. (5pp950RBHDwgNol/1)



© 1986 DERWENT PUBLICATIONS LTD.
128, Theobalds Road, London WC1X 8RP, England
US Office: Derwent Inc. Suite 500, 6845 Elm St. McLean, VA 22101
Unauthorised copying of this abstract not permitted.

BEST AVAILABLE COPY

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
Ici n'utiliser que pour les
commandes de reproduction

2 571 971

(21) N° d'enregistrement national : 84 16168

(51) Int Cl⁴ : A 61 M 1/36.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 23 octobre 1984.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : HAAS Thierry. — FR.

(72) Inventeur(s) : Thierry Haas.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 17 du 25 avril 1988.

(50) Références à d'autres documents nationaux appartenues :

(73) Titulaire(s) :

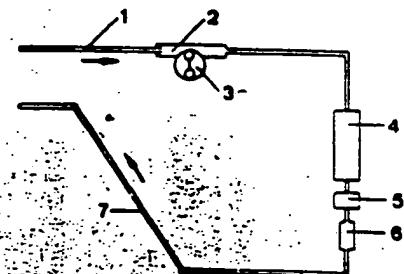
(74) Mandataire(s) :

(54) Dispositif utilisant l'élastine pour abaisser la concentration des constituants lipidiques d'un liquide.

(57) L'invention concerne l'utilisation d'un dispositif incorporant de l'élastine purifiée pour abaisser la concentration des constituants lipidiques d'un liquide physiologique (sang humain), par l'intermédiaire d'un circuit extracorporel.

Il est constitué d'un réservoir contenant l'élastine 4 dans lequel le sang est acheminé par la tubulure 1. Le débit sanguin nécessaire est assuré par une pompe de circulation 3 agissant sur un corps de pompe 2. Le sang est ensuite filtré 5 et recirculé par l'intermédiaire d'une tubulure 7 incorporant un filtre à bulle 6.

Le dispositif est particulièrement destiné à la prévention et au traitement des hyperlipémies de toute origine mais peut être également utilisé pour abaisser la concentration des lipides de tout liquide, physiologique ou non physiologique.



FR 2 571 971 - A1

Vente des franchises à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention - 75722 PARIS CEDEX 15

BEST AVAILABLE COPY

La présente invention décrit la conception et l'utilisation d'un dispositif à cartouche contenant de l'élastine purifiée utilisable dans la constitution d'un circuit extracorporel en vue de corriger les anomalies lipidiques du sang.

5 - La principale cause de mortalité enregistrée dans les statistiques médicales des pays industrialisés est représentée par les accidents cardio-vasculaires. L'étiologie essentielle de ces accidents repose sur les désordres du métabolisme lipidique amenant à la constitution de l'athérome ; limiter les troubles du métabolisme lipidique (hypercholestérolémie) permettrait donc 10 d'éviter les complications cardiovasculaires fatales de la maladie athéromateuse (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, etc...).

15 - Le facteur de risque principal de la maladie athéromateuse est représenté au niveau sanguin par l'augmentation du rapport $\frac{LDL \text{ (Cholestérol)}}{(HDL + LDL) \text{ Cholestérol}}$

(LDL = low density lipoproteins ; HDL = high density lipoproteins). La 15 réduction de ce facteur de risque passe par la diminution sélective du taux de cholestérol des LDL.

Dans l'état actuel des connaissances, la prévention de l'augmentation de ce facteur de risque repose sur deux attitudes :

(1) - une amélioration de l'hygiène de vie (lutte contre la sédentarité, 20 lutte contre le tabagisme...) et de l'hygiène alimentaire, afin de prévenir l'hypercholestérolémie.

(2) - l'utilisation de médications chimiques spécifiques à visée anti-cholestérolémiantes, mais dont les effets thérapeutiques sont actuellement modestes.

25 Au plan fondamental, plusieurs équipes de recherche ont déjà étudié et précisés les interactions entre l'élastine et les constituants lipidiques.

- D.M. KRAMSCH, and W. HOLLANDER : the interaction of serum and arterial lipoproteins with the elastin of the arterial intima and its role in the lipid accumulation in atherosclerotic plaques.

30 The journal of Clinical investigations 1973, 52, 236-247

- A. NOMA, T. HIRAYAMA and A. YACHI : Studies on the binding of plasma low density lipoproteins to arterial elastin.

Connective tissue research 1983, 11, 123-133.

- M.P. JACOB, W. HORNEBECK and L. ROBERT : Studies on the interaction of 35 cholesterol with soluble and insoluble elastins.

Int. J. Biol. Macromol. 1983, 5, 275-278

Lors de la mise en présence de sang et l'élastine il y a transfert des lipides (cholesterol libre et estérifié, triglycérides et phospholipides) des LDL vers l'élastine. Ce phénomène est spécifique aux LDL VLDL (inter-

40 mediate duinty lipoproteins) et VLDL (Very low density lipoproteins), et ne s'effectue pas avec les HDL, d'où l'idée d'utiliser un dispositif contenant de l'élastine dans un circuit extra corporel afin d'abaisser spécifiquement le taux sanguin de cholestérol des LDL.

L'utilisation de l'élastine présente plusieurs avantages : il s'agit 45 d'un matériau biologiquement inerte, très faiblement antigénique et qui n'est dégradé que par des élastases qui ne sont pas présentes sous forme libre dans la circulation. L'élastine a par ailleurs des interactions faibles ou nulles avec les éléments figurés du sang. Tous ces avantages font donc de l'élastine un matériau présentant une excellente biocompatibilité.

50 La présente invention décrit un système de réservoir rempli d'une quantité connue d'élastine purifiée pouvant être inclus dans un circuit extra-corporel en vue de corriger les anomalies lipidiques du sang lors de sa mise en contact avec l'élastine.

La dispositif selon l'invention comporte une tubulure de prélèvement de 55 sang au patient incorporant un corps de pompe qui permet, par adjonction d'une pompe de circulation sanguine à galets, l'obtention d'un débit sanguin dans le circuit extracorporel. La présence de cette pompe de circulation sanguine n'est indispensable que si la méthode d'accès aux vaisseaux sanguins utilisée ne permet pas de garantir un débit sanguin spontané suffisant pour assurer la 60 circulation du sang dans le système ainsi que sa restitution au patient.

Le sang prélevé par cette tubulure alimente le réservoir contenant l'élastine où il est mis en contact avec celle-ci. La quantité d'élastine purifiée contenue dans le réservoir peut varier selon les nécessités quantitatives d'absorption réclamées par chaque utilisation.

65 A la sortie du réservoir, un système de microfiltration (filtration par membrane ou filtration en profondeur) permet d'éviter le relargage de particules d'élastine dans la circulation sanguine. Le sang est ensuite restitué au patient par l'intermédiaire d'une tubulure incorporant un piège à bulle afin d'éviter tout passage d'air dans la circulation.

70 L'abord vasculaire pour le prélèvement et la restitution du sang est réalisée par toute méthode connue d'accès aux vaisseaux sanguins utilisés pour la constitution d'un circuit extra corporel.

Les constituants du circuit extra corporel, à l'exception du réservoir contenant l'élastine, sont similaires à ceux utilisés pour la réalisation 75d'un circuit sanguin extra corporel. Les matériaux utilisés pour ces constituants, ainsi que pour la fabrication du réservoir contenant l'élastine, obéissent aux principes en vigueur quant à la biocompatibilité vis à vis du sang.

Les études préliminaires réalisées avec le dispositif *in vitro* avec 80 400 cc de sang humain fraîchement prélevé font apparaître à titre d'exemple

	C Initial	10 min	20 min	30 min
Cholestérol mMoles/l	4,3	3,4	3,3	3,3
Triglycérides mMoles/l	0,75	0,60	0,55	0,55
Plaquettes $\times 10^3 / \text{mm}^3$	312	308	295	306
Leucocytes $\times 10^3 / \text{mm}^3$	6,9	6,9	6,4	6,7

80 - Ces résultats préliminaires font apparaître une baisse du cholestérol lié au LDL. Par ailleurs, cette réduction est obtenue en un temps très court (10 mn) ce qui peut permettre d'envisager l'utilisation de ce système pour traiter un grand nombre de malades.

La figure (1) représente le schéma constitutif de l'invention :

85 - Le sang prélevé est acheminé au réservoir contenant l'élastine (4) par l'intermédiaire d'une tubulure (1) incorporant un corps de pompe (2). Ce corps de pompe peut être inséré dans une pompe de circulation sanguine à galets (3) pour l'obtention du débit sanguin nécessaire.

90 - Après mise en contact avec l'élastine du réservoir (4), le sang est filtré par le dispositif (5) et restitué par l'intermédiaire de la tubulure (1) incorporant un dispositif de piège à bulle (6).

95 - Le réservoir contenant l'élastine est destiné à être incorporé dans le circuit extra corporel, peut être fabriqué et conditionné de façon unitaire après stérilisation. La fabrication industrielle du dispositif ainsi que sa stérilisation est réalisable facilement dans les mêmes conditions que pour le matériel à usage unique utilisé pour la réalisation d'un circuit extra corporel.

2571971

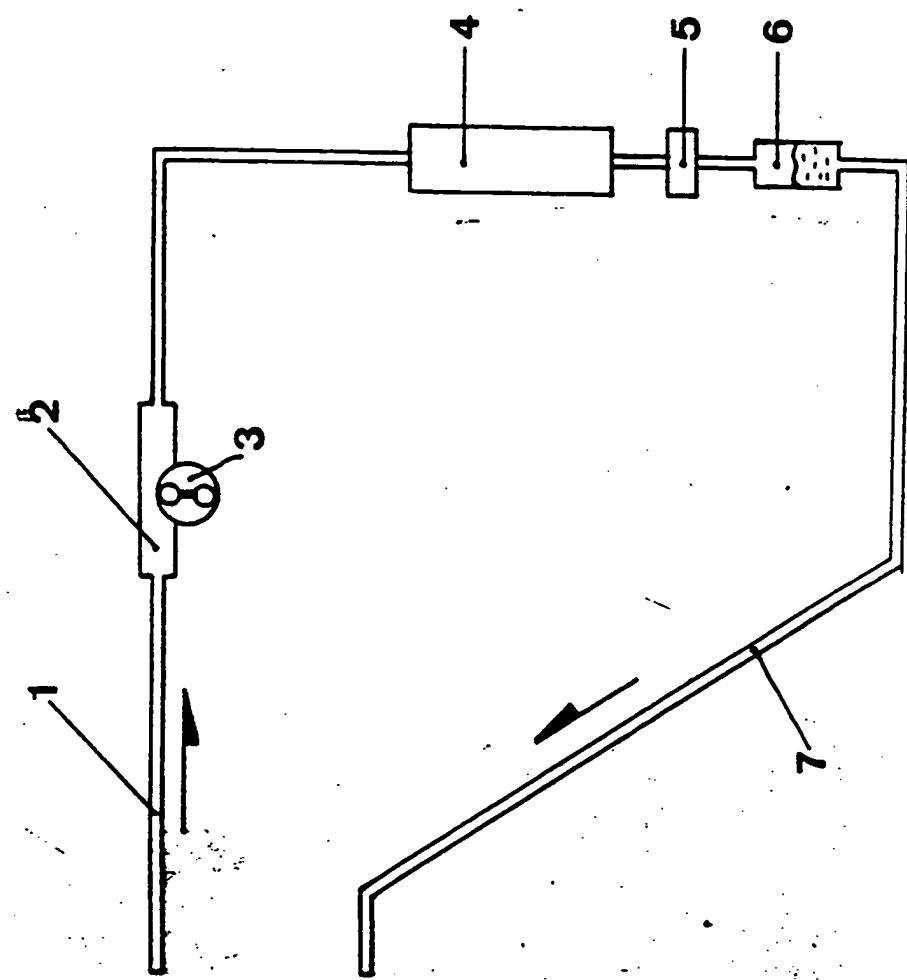


FIG.1

BEST AVAILABLE COPY